

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年6月20日 (20.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/48136 A1

(51) 国際特許分類: C07D 313/00, A61K 31/365, A61P 17/00, 17/06, 37/02, 37/08, 29/00, 17/02

(74) 代理人: 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/10928

(22) 国際出願日: 2001年12月13日 (13.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-379994
2000年12月14日 (14.12.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土屋政幸 (TSUCHIYA, Masayuki) [JP/JP], 大友俊彦 (OHTOMO, Toshihiko) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: KERATINOCYTE PROLIFERATION INHIBITORS

WO 02/48136 A1

(54) 発明の名称: ケラチノサイト増殖抑制剤

(57) Abstract: Keratinocyte proliferation inhibitors containing one or more zearalenones as the active ingredient; remedies or preventives for skin diseases in association with the abnormal proliferation of keratinocytes; a method of inhibiting the proliferation of keratinocytes which comprises using one or more zearalenones in an efficacious dose; a method of treating or preventing skin diseases in association with the abnormal proliferation of keratinocytes which comprises administering one or more zearalenones in an efficacious dose to patients with a need therefor; kits for inhibiting the proliferation of keratinocytes which consist of one or more zearalenones in an efficacious dose and a manual; kits for treating or preventing skin diseases in association with the abnormal proliferation of keratinocytes; and utilization of one or more zearalenones for producing keratinocyte proliferation inhibitors or remedies or preventives for skin diseases in association with the abnormal proliferation of keratinocytes.

[続葉有]

BEST AVAILABLE COPY



(57) 要約:

1 種又は 2 種以上のゼアラレノン類を有効成分とする、ケラチノサイト増殖抑制剤、ケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療剤又は予防剤、有効量の 1 種又は 2 種以上のゼアラレノン類を用いることを含むケラチノサイト増殖抑制方法、有効量の 1 種又は 2 種以上のゼアラレノン類を必要とする患者に投与することを含むケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療方法又は予防方法、有効量の 1 種又は 2 種以上のゼアラレノン類および使用説明書を含む、ケラチノサイトの増殖抑制のためのキット、ケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療又は予防のためのキット、ケラチノサイト増殖抑制剤、ケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療剤又は予防剤を製造するための 1 種又は 2 種以上のゼアラレノン類の使用。

明 細 書

ケラチノサイト増殖抑制剤

技術分野

- 5 本発明は、ゼアラレノン類を有効成分とするケラチノサイト増殖抑制剤、ゼアラレノン類を有効成分とする、ケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療剤または予防剤、有効量のゼアラレノン類を投与することを含むケラチノサイトの増殖抑制方法、有効量のゼアラレノン類を投与することを含むケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療方法および予防方法、ケラチノサイト増殖抑制剤を製造するためのゼアラレノン類の使用、ケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療剤または予防剤を製造するためのゼアラレノン類の使用、有効量のゼアラレノン類および使用説明書を含むケラチノサイトの増殖抑制のためのキット、並びに有効量のゼアラレノン類および使用説明書を含むケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療または予防のためのキットに関する。
- 10

15

背景技術

- 通常の生理状態では皮膚上皮細胞であるケラチノサイトの増殖は厳密に制御されている。しかしながら、乾癬、免疫性・アレルギー性皮膚疾患、慢性創傷等の多くの皮膚疾患においては、ケラチノサイトの細胞増殖制御機構が破綻をきたし、
- 20 皮膚上皮細胞の病的な異常増殖による皮膚の肥厚が認められる。上皮細胞増殖因子 (Epidermal growth factor) 等の種々の増殖因子やインターロイキン 1、4、6、8 等のサイトカインの過剰産生が認められ、それに反応したケラチノサイトの細胞増殖の亢進が認められるが (Gen. Pharmac., (1998) 5, 619-622)、上述の疾患における詳細なケラチノサイト増殖メカニズムは不明である。従って、ケ
- 25 ラチノサイトの病的な細胞増殖を抑制する物質が見出されれば、ケラチノサイトの異常増殖を特徴とする種々の皮膚疾患の治療薬としての利用が期待できる。さらに、線維芽細胞等の間質細胞の増殖には影響が無い物質であれば副作用の軽減の面でも有用性が期待される。

これまで種々の乾癬治療薬が報告されているが、その効果は満足できるもので

はなく、より有効な乾癬治療薬が望まれている。

ところで、ゼアラレノン類は、これまでに種々の化合物が報告されており、また、種々の作用、例えば、サイトカイン、特にIL-1の産生抑制（特開平8-40893号公報、欧州第606044A号公報など）、チロシンキナーゼ阻害
5 （WO96/13259号公報）、MEK1キナーゼ阻害に基づくT細胞の活性化及び活性化に伴う増殖阻害（Biochemistry, 37; 9579-9585, 1998）、JNK/p38活性化の阻害（Biochem. Biophys. Res. Commun., 257;19-23, 1999）、MEK阻害（J. Antibiotics, 52;1086-1094, 1999）、LPS刺激後のサイトカイン（IL-1、IL-6、TNF- α ）産生阻害（Int. J. Immunopharmacol.,
10 21;799-814, 1999）、LPS、IFN- γ 刺激後のサイトカイン（IL-1 β 、TNF- α ）産生抑制（Cytokine, 8;751-761, 1996）など、についても報告されている。

しかし、これまで、ゼアラレノン類がケラチノサイトの増殖を抑制する作用を有することは知られていない。

15 発明の開示

本発明の目的は、ケラチノサイト増殖抑制剤を提供することである。本発明は、また、ケラチノサイトの増殖を伴う皮膚疾患の治療または予防剤を提供することも目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、ある種のゼアラレノン類がケラチノサイト特異的な細胞増殖抑制作用を有することを見出し、
20 この知見に基づき本発明を完成した。

すなわち、本発明は、ゼアラレノン類を有効成分とするケラチノサイト増殖抑制剤を提供する。また、本発明は、ゼアラレノン類を有効成分とする、ケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療剤または予防剤を提供する。

25 さらに、本発明は、必要とする患者に有効量のゼアラレノン類を投与することを含むケラチノサイトの増殖抑制方法を提供する。また、本発明は、必要とする患者に有効量のゼアラレノン類を投与することを含むケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療方法および予防方法を提供する。

加えて、本発明は、ケラチノサイト増殖抑制剤を製造するためのゼアラレノン

類の使用を提供する。また、本発明は、ケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療剤または予防剤を製造するためのゼアラレノン類の使用を提供する。

- さらに加えて、本発明は、有効量のゼアラレノン類および使用説明書を含むケラチノサイトの増殖抑制のためのキットを提供する。また、本発明は、有効量の
- 5 ゼアラレノン類および使用説明書を含むケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療または予防のためのキットを提供する。

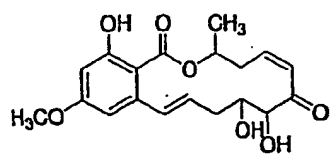
図面の簡単な説明

- 図1は、化合物(1)のヒトケラチノサイト増殖抑制作用を示すグラフである。
- 10 図2は、化合物(1)のヒトケラチノサイト増殖抑制作用を示すグラフである。 -
- 図3は、化合物(1)のヒトケラチノサイトに対する細胞毒性を示すグラフである。
- 図4は、化合物(1)のヒト線維芽細胞の細胞増殖に対する影響を示すグラフである。

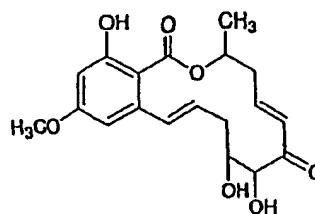
15

発明を実施するための最良の形態

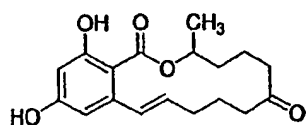
本発明において、ゼアラレノン類には、例えば以下に示されるような、ゼアラレノンおよびその誘導体が含まれる：



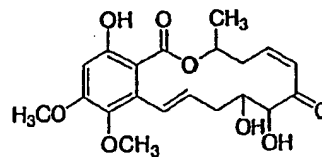
(1)



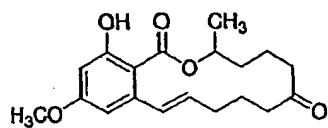
(2)



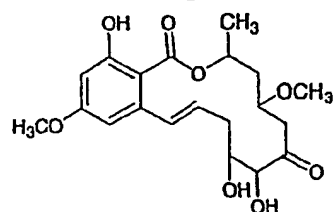
(3)



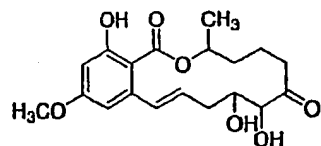
(4)



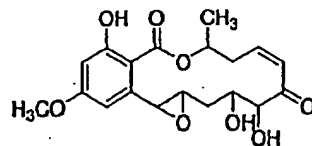
(5)



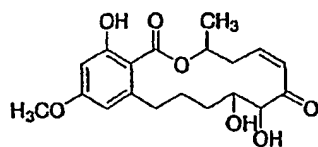
(6)



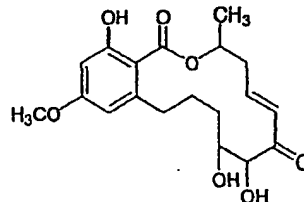
(7)



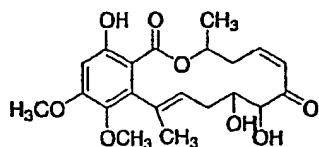
(8)



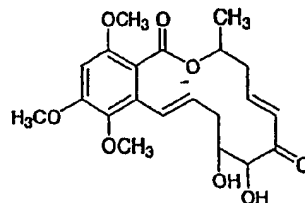
(9)



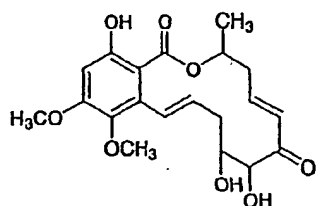
(10)



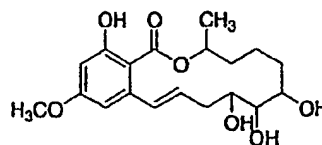
(11)



(12)



(13)



(14)

- 化合物 (1) ~ (14) は、自体公知の化合物であり、文献（例えば、Int. J. Immunopharmacol., 21:799-814, 1999 ; J. Org. Chem., 43: 2339-2343, 1978 ;
 5 Chem. Pharm. Bull. 41:373-375, 1993 ; J. Antibiotics, 52:1077-1085, 1999 ; Biochem. Biophys. Res. Commun., 257:19-23, 1999 ; Cytokine, 8:751-761, 1996 ; Pharmacol. Commun., 7:301-308, 1996 ; 日本特許公開平 8 - 4 0 8 9 3 号公報 ; 欧州特許公開第 6 0 6 0 4 4 A 号公報 ; Biochemistry, 37: 9579-9585,
 10 1998 など）に記載の方法により調製することができる。

ゼアラレノン類としては、化合物 (1) ~ (3) が好ましく、化合物 (1) が特に好ましい。

ケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患には、ケラチノサイトの細胞増殖制御機構が破綻をきたすことにより、皮膚上皮細胞の病的な異常増殖により皮膚の

肥厚が認められる各種の疾患などが含まれる。このような皮膚疾患の非限定的具体例としては、乾癬、免疫性皮膚疾患、アレルギー性皮膚疾患、炎症性皮膚疾患、慢性創傷などが挙げられ、これら皮膚疾患のいずれに対しても本発明のケラチノサイト増殖抑制剤が治療剤もしくは予防剤として有効であることが期待される。

- 5 本発明のケラチノサイト増殖抑制剤を含む医薬の投与形態は特に限定されず、経口投与でも非経口投与でもよく、また、全身投与でも局所投与でもよい。本発明の医薬は、一般的には、非経口的に投与することができ、スプレー剤、クリーム、ローション、軟膏などとして経皮的に投与することや、注射剤として静脈内、筋肉内または皮下に投与することができる。

- 10 投与量は、患者の体型、年齢、体調、疾患の種類や度合い、発症後の経過時間等により、適宜選択することができるが、非経口投与の場合には一般に $0.01 \mu\text{g} \sim 100 \text{mg} / \text{体重 kg} / \text{日の用量}$ で、経口投与の場合には一般に $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{g} / \text{体重 kg} / \text{日の用量}$ で効果が期待できる。

- 15 本発明において、ゼアラレノン類は単独で用いてもよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

- 20 本発明のケラチノサイト増殖抑制剤およびケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療剤または予防剤は、1種もしくはそれ以上の薬学的に許容し得る希釈剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、補助剤、防腐剤、緩衝剤、結合剤、安定剤などを適宜含む薬学的組成物として、目的とする投与経路に応じ、適当な任意の形態にして投与することができる。

また、本発明のキットは、ゼアラレノン類、希釈剤および上で例示した種々の担体を含む任意の1種以上の担体を含む薬学的組成物、並びに使用説明書等を含む。

25 実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

(実施例1) 正常ヒトケラチノサイトの細胞増殖への本発明化合物の効果

新生児由来の正常ヒトケラチノサイト（三光純薬社製）を1ウエル当たり 2×10^3 個となるように 96 穴プレートに KGM-2 培地を用いて播種し、細胞が接着した後に化合物（1）を最終濃度 $10^{-9} \sim 10^{-5}$ mol/L になるように添加した。3 日間培養後、生細胞数測定試薬 SF（WST-8, ナカライテスク社製）を培地の 1/10 量添加し、37℃で1時間培養後、0.1 mol/L の HCl を培地の 1/10 量添加して反応を停止した。その後、直ちにマイクロプレートリーダーを用いて 450nm（参照波長:655nm）の吸光度を測定した。細胞を含有しない培地に同様の処置を施したものをバックグラウンドとし、測定値からバックグラウンドを引いた値を算出した。

10 結果を図1に示す。図1において、各プロットは、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ ($n=4$) を示す。
***は、Dunnett の多重比較（コントロール群との比較）において $p < 0.001$ であることを示す。

化合物（1）は $10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/L の濃度でヒトケラチノサイトの増殖を有意に抑制し（Dunnett の多重比較, $p < 0.001$ ）、その IC_{50} 値は、 4.8×10^{-8} mol/L であった。

続いて、正常ヒトケラチノサイトの増殖抑制効果を $[\text{H}]$ チミジンの取り込みにより評価した。すなわち、新生児由来正常ヒトケラチノサイト1ウエル当たり 2×10^3 個となるように 96 穴プレートに KGM-2 培地を用いて播種し、細胞が接着した後に化合物（1）を最終濃度 $10^{-9} \sim 10^{-5}$ mol/L になるように添加した。3 日間培養後、 $[\text{H}]$ チミジン（アマシャム・ファルマシア社製）を添加して更に一晚培養し、 $[\text{H}]$ チミジンの細胞への取り込みを液体シンチレーションカウンターで測定した。

結果を図2に示す。図2において、各プロットは、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ ($n=5$) を示す。***は、Dunnett の多重比較（0 mol/L 濃度の化合物（1）の群との比較）において $p < 0.001$ であることを示す。

その結果、化合物（1）は $10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/L の濃度でヒトケラチノサイトの $[\text{H}]$ チミジンの取り込みを有意に抑制し（Dunnett の多重比較, $p < 0.001$ ）、その IC_{50} 値は、 3.2×10^{-8} mol/L であった。同様に化合物（2）および化合物（3）について実験したところ、 IC_{50} 値は、それぞれ、 2.9×10^{-7} mol/L、およ

び 2.6×10^{-6} mol/L であった。

(実施例 2) 正常ヒトケラチノサイトにおける本発明化合物の細胞毒性の検討

化合物 (1) の細胞毒性は細胞外に漏出した LDH 量を測定することで評価した。すなわち、正常ヒトケラチノサイトを 1 ウエル当たり 2×10^3 個となるように 96 穴プレートに KGM-2 培地を用いて播種し、細胞が接着した後に化合物 (1) を最終濃度 $10^{-9} \sim 10^{-5}$ mol/L になるように添加した。3 日間培養後、培養上清 200 μ L のうちの 50 μ L を用いて、LDH-細胞毒性テスト ワコー (和光純薬社製) により、培地中に漏出してくる LDH 活性を測定した。なお、ポジティブコントロールとして、コントロールに最終濃度 0.1% となるよう Tween 20 を添加し、37℃で 15 分間処理したものを用いた。細胞を含有しない培地のみの LDH 活性をバックグラウンドとし、測定値からバックグラウンドを引いた値を算出した。

結果を図 3 に示す。図 3 において、各プロットは、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ (各群 $n=5$ 。但し、Tween 20 群は $n=1$) を示す。***は、Dunnett の多重比較 (コントロール群との比較) において $p < 0.001$ であることを示す。

その結果、化合物 (1) は、 10^{-6} mol/L の濃度でヒトケラチノサイトに対し細胞毒性を示した (Dunnett の多重比較, $p < 0.001$) が、ケラチノサイト細胞増殖をほぼ完全に抑制した濃度 ($10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L) では、細胞毒性は認められなかった。

20

(実施例 3) 正常ヒト線維芽細胞の細胞増殖に対する本発明化合物の影響の検討

ヒト線維芽細胞株 WI-38 細胞 (ATCC) を 1 ウエル当たり 2×10^3 個となる様に 96 穴マイクロプレート (Falcon 社製) に 10% ウシ胎児血清を含む DMEM 培地を用いて播種した。終夜培養し細胞を接着させた後、化合物 (1) を $10^{-9} \sim 10^{-6}$ mol/L となるように、または対照として DMSO を最終濃度 1% となるように添加した。3 日間培養した後、生細胞数測定試薬 SF (WST-8、ナカライテスク社製) を培地の 1/10 量添加した。37℃で 1 時間培養した後、450 nm (参照波長: 620 nm) の吸光度を測定し、細胞を含有しない培地に同様の処置を施したものをバックグラウンドとし、対照の吸光度を 100 とした相対値を算出した。

統計処理は、Dunnett の多重比較により行った。

結果を図4に示す。図4において、各プロットは、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ （各群 $n=6$ 。但し、コントロール群は $n=4$ ）を示す。

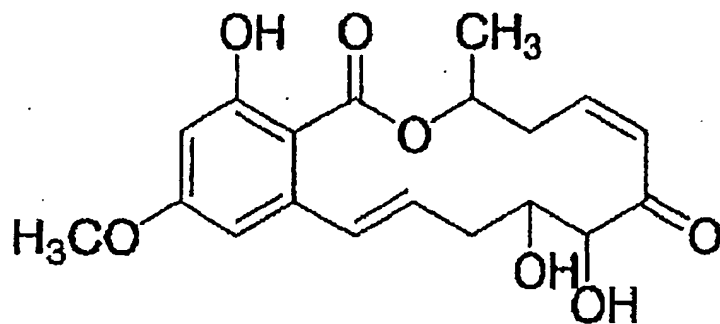
- 5 その結果、化合物（1）を $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ となるように添加した条件下でのみ約 25%程度の吸光度の減少が認められたが、その他の条件では全く WI-38 細胞の増殖に影響は認められず、ケラチノサイトの増殖抑制作用のような顕著な作用が認められなかった。従って、化合物（1）の細胞増殖抑制作用がケラチノサイト特異的であることが確認された。

10 産業上の利用の可能性

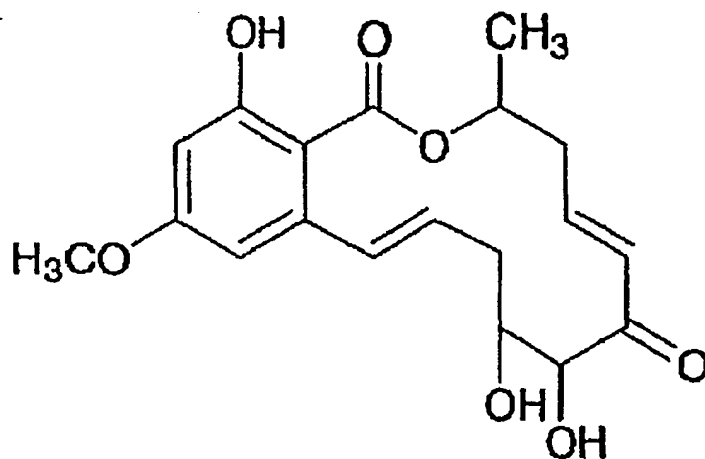
- 15 本発明によれば、ケラチノサイトの細胞増殖作用を特異的に抑制する活性を有するので、ケラチノサイトの異常増殖を特徴とする各種疾病（例えば、乾癬、炎症性・アレルギー性皮膚疾患、慢性創傷等）の治療または予防剤として有用であることが期待される。また、繊維芽細胞等の間質細胞の増殖に実質的に影響を及ぼさないので、副作用の少ない、上記疾病の治療または予防剤として有用であることが期待される。

請 求 の 範 囲

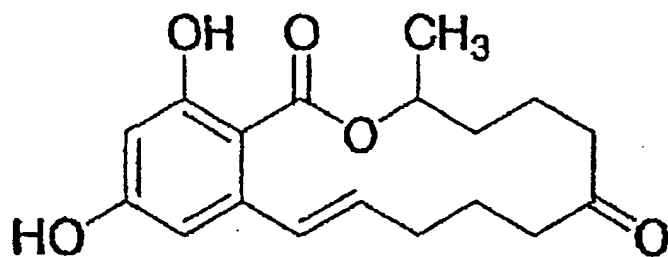
1. 1種または2種以上のゼアラレノン類を有効成分とするケラチノサイト増殖抑制剤。
- 5 2. 1種または2種以上のゼアラレノン類を有効成分とする、ケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療剤または予防剤。
3. 皮膚疾患が、乾癬、免疫性皮膚疾患、アレルギー性皮膚疾患、炎症性皮膚疾患、または慢性創傷である請求項2記載の治療剤または予防剤。
4. ゼアラレノン類が、下記の化合物(1)～(3)



(1)



(2)



(3)

から選択される、請求項 1 ～ 3 に記載の抑制剤、治療剤または予防剤。

5. 有効量の 1 種または 2 種以上のゼアラレノン類を用いることを含むケラチ
5 ノサイトの増殖抑制方法。

6. 有効量の 1 種または 2 種以上のゼアラレノン類を必要とする患者に投与す
ることを含むケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療方法または予防方
法。

7. 有効量の 1 種または 2 種以上のゼアラレノン類および使用説明書を含むケ

ラチノサイトの増殖抑制のためのキット。

8. 有効量の1種または2種以上のゼアラレノン類および使用説明書を含むケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療または予防のためのキット。

9. ケラチノサイト増殖抑制剤を製造するための1種又は2種以上のゼアラレ
5 ノン類の使用。

10. ケラチノサイトの異常増殖を伴う皮膚疾患の治療剤または予防剤を製造するための1種又は2種以上のゼアラレノン類の使用。

図 1

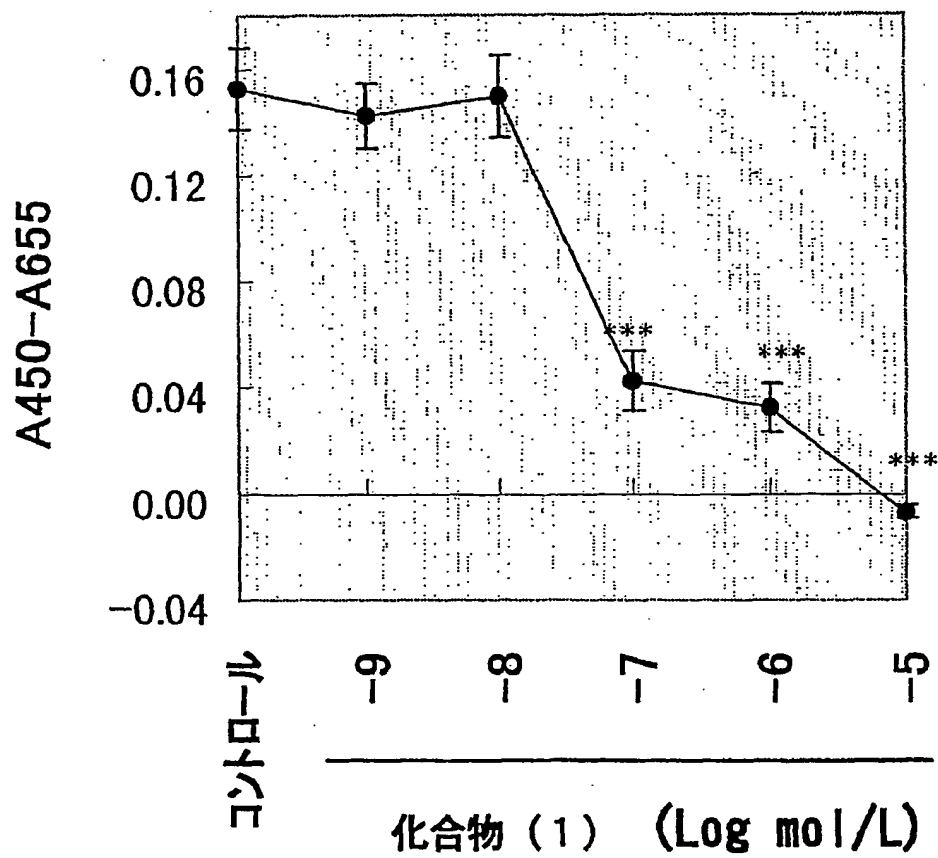


図 2

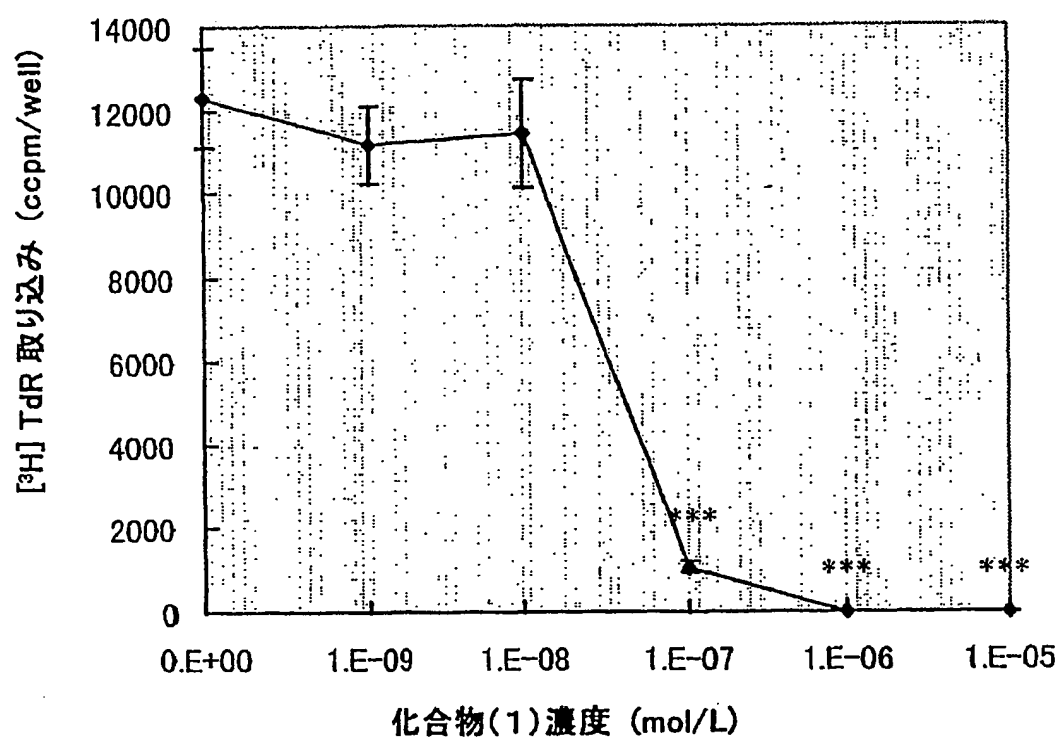


図 3

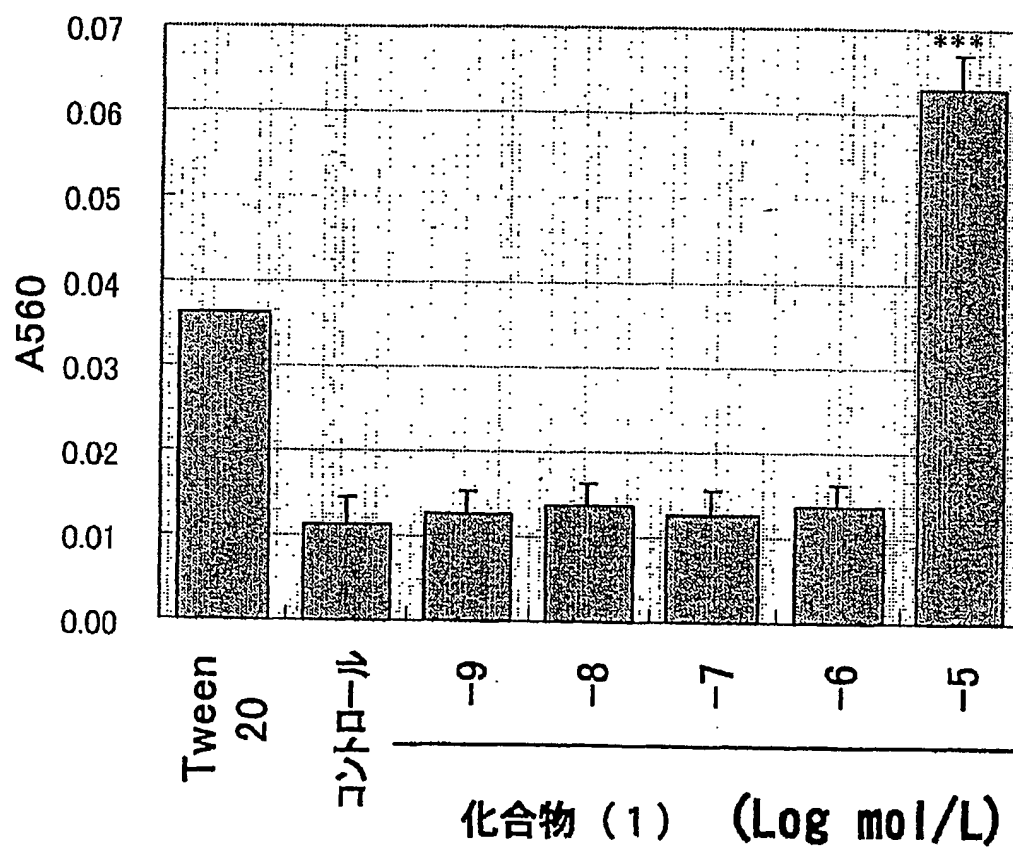
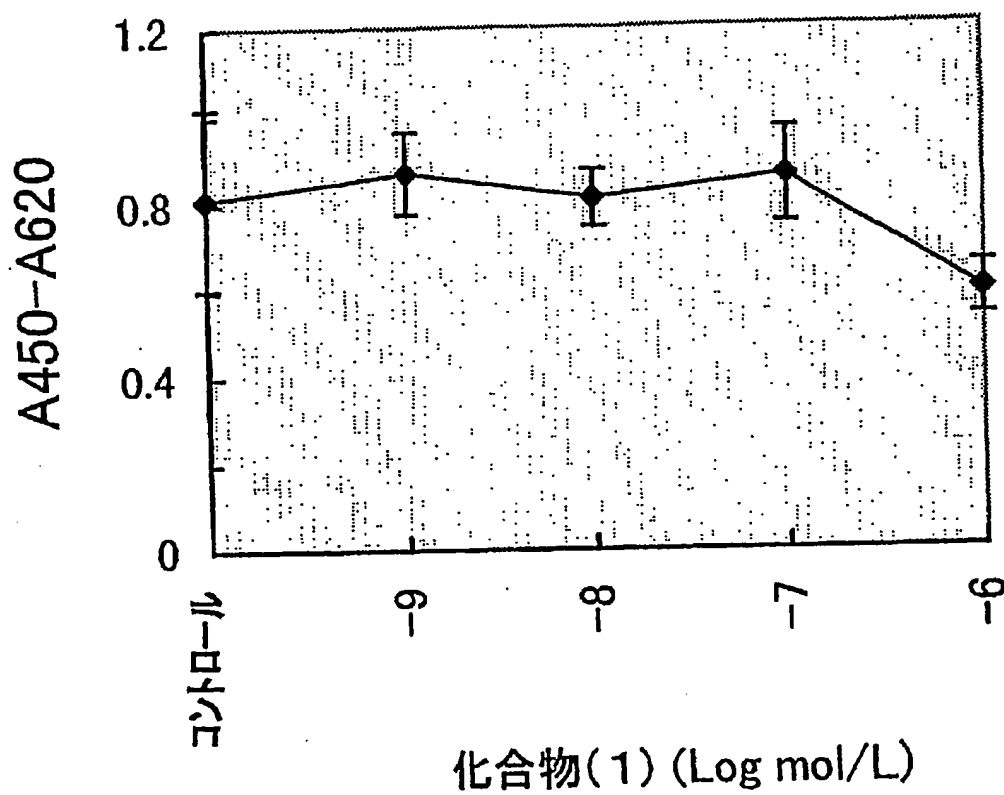


図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10928

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D313/00, A61K31/365, A61P17/00, A61P17/06, A61P37/02,
A61P37/08, A61P29/00, A61P17/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D313/00, A61K31/365, A61P17/00, A61P17/06, A61P37/02,
A61P37/08, A61P29/00, A61P17/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),
EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 606044, A1 (Sandoz Ltd.), 13 July, 1994 (13.07.94), Particularly, claims: Page 8 & JP 06-228122 A Particularly, claims; Par. Nos. [0047], [0049] & AU 9352112 A & NO 9304372 A & FI 9305409 A & CZ 9302614 A & CA 2110553 A & SK 9301354 A & ZA 9309088 A & CN 1095417 A & TW 258736 A & NZ 250344 A	2-4, 7, 8, 10 1, 9
X	WO, 96/13259, A1 (Cor Therapeutics, Inc.), 09 May, 1996 (09.05.96), Particularly, claims; pages 2, 14, 20 & JP 10-508024 A Particularly, claims; pages 6, 20, 26 & AU 9642789 A & EP 788356 A1 & US 5674892 A & US 5728726 A & US 5795910 A & KR 97706812 A & MX 9703113 A & CN 1165481 A	2-4, 7, 8, 10 1, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later	

Date of the actual completion of the international search
27 February, 02 (27.02.02)

Date of mailing of the international search report
12 March 02 (12.03.2002)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10928

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-40893, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 13 February, 1996 (13.02.96),	2-4, 7, 8, 10
Y	Claims; Par. No. [0005] (Family: none)	1, 9
Y	WO, 98/04264, A1 (Geomed, Inc.), 05 February, 1998 (05.02.98),	1, 9
A	Particularly, pages 3, 4 & JP 2000-516219 A Particularly, pages 8, 9 & AU 9740446 A & EP 959889 A1	2-4, 7, 8, 10
Y	EP, 646576, A1 (F. Hoffmann-La Roche AG), 05 April, 1995 (05.04.95),	1, 9
A	Particularly, page 2 & JP 7-179418 A Particularly, par. No. [0007] & US 5401733 A & AU 9474225 A & CA 2133144 A & ZA 9407453 A & CN 1106384 A & ES 2113020 A & DE 69408244 A & NZ 264537 A & RU 2133738 A	2-4, 7, 8, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10928

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5, 6

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5 and 6 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D313/00, A61K31/365, A61P17/00, A61P17/06,
A61P37/02, A61P37/08, A61P29/00, A61P17/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D313/00, A61K31/365, A61P17/00, A61P17/06,
A61P37/02, A61P37/08, A61P29/00, A61P17/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),
EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 606044 A1 (SANDOZ LTD.) 1994. 07. 13, 特に、Claims, 第8頁	2-4, 7, 8, 10
Y	& JP 06-228122 A, 特に、特許請求の範囲、 【0047】段落、【0049】段落 & AU 9352112 A & NO 9304372 A & FI 9305409 A & CZ 9302614 A & CA 2110553 A & SK 9301354 A & ZA 9309088 A & CN 1095417 A & TW 258736 A & NZ 250344 A	1, 9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 02. 02

国際調査報告の発送日

12.03.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 96/13259 A1 (COR THERAPEUTICS, INC.)	2-4, 7,
Y	1996. 05. 09, 特に、Claims、第2, 14, 20頁 & JP 10-508024 A、特に、特許請求の範囲、 第6, 20, 26頁 & AU 9642789 A & EP 788356 A1 & US 5674892 A & US 5728726 A & US 5795910 A & KR 97706812 A & MX 9703113 A & CN 1165481 A	8, 10 1, 9
X	JP 8-40893 A (武田薬品工業株式会社)	2-4, 7,
Y	1996. 02. 13, 特に、特許請求の範囲、【0005】段落 (ファミリーなし)	8, 10 1, 9
Y	WO 98/04264 A1 (GEOMED, INC.)	1, 9
A	1998. 02. 05, 特に、第3, 4頁 & JP 2000-516219 A, 特に、第8, 9頁 & AU 9740446 A & EP 959889 A1	2-4, 7, 8, 10
Y	EP 646576 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)	1, 9
A	1995. 04. 05, 特に、第2頁 & JP 7-179418 A, 特に、【0007】段落 & US 5401733 A & AU 9474225 A & CA 2133144 A & ZA 9407453 A & CN 1106384 A & ES 2113020 A & DE 69408244 A & NZ 264537 A & RU 2133738 A	2-4, 7, 8, 10

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5, 6 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲5, 6は、治療による人体の処置方法に関するものであるから、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.